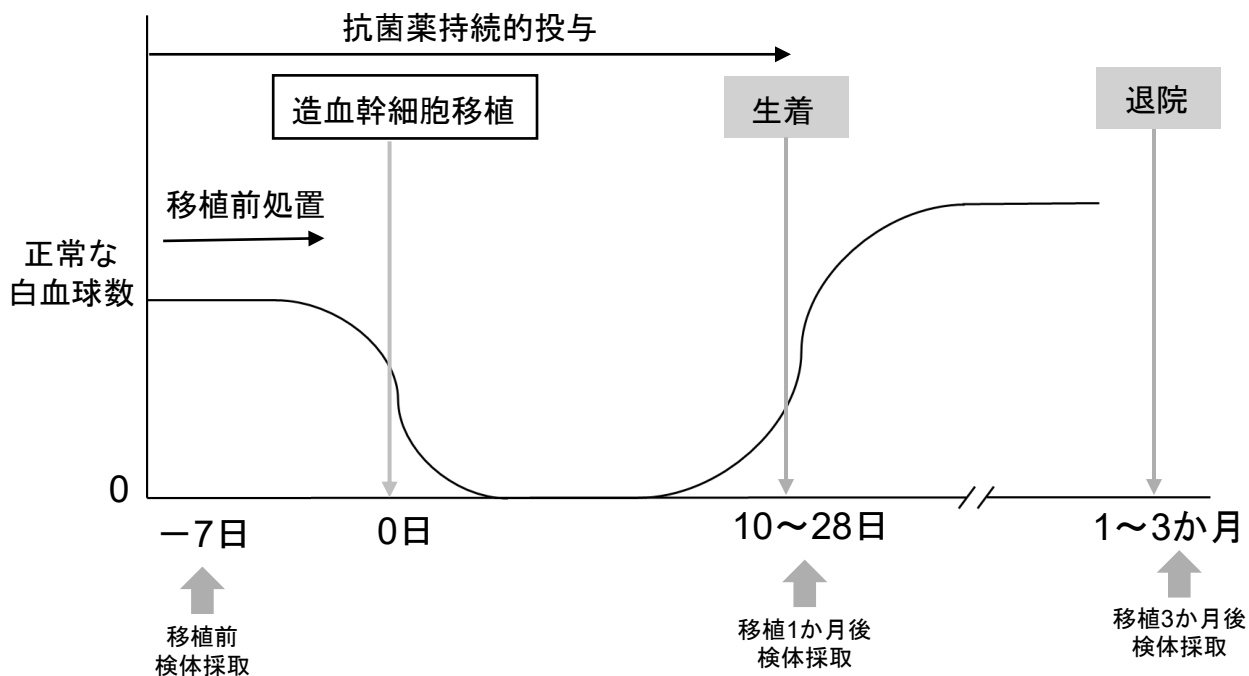


A



B

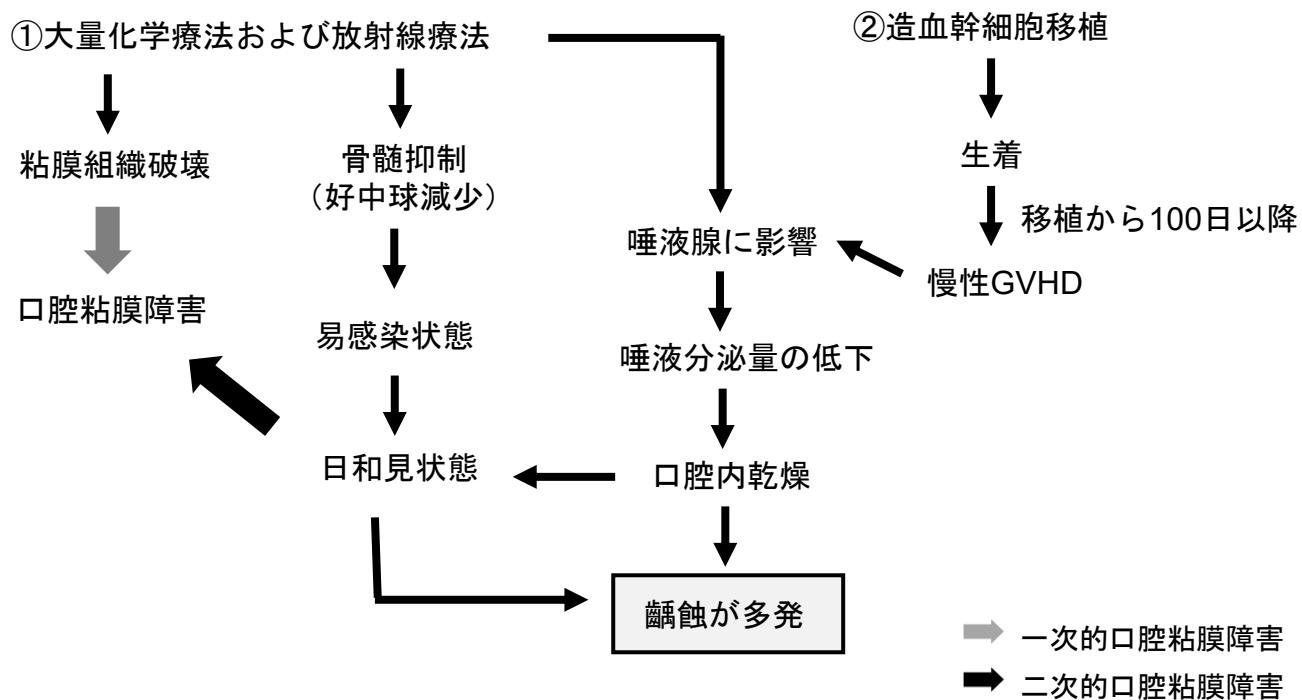


図 1. 研究デザインと周術期背景

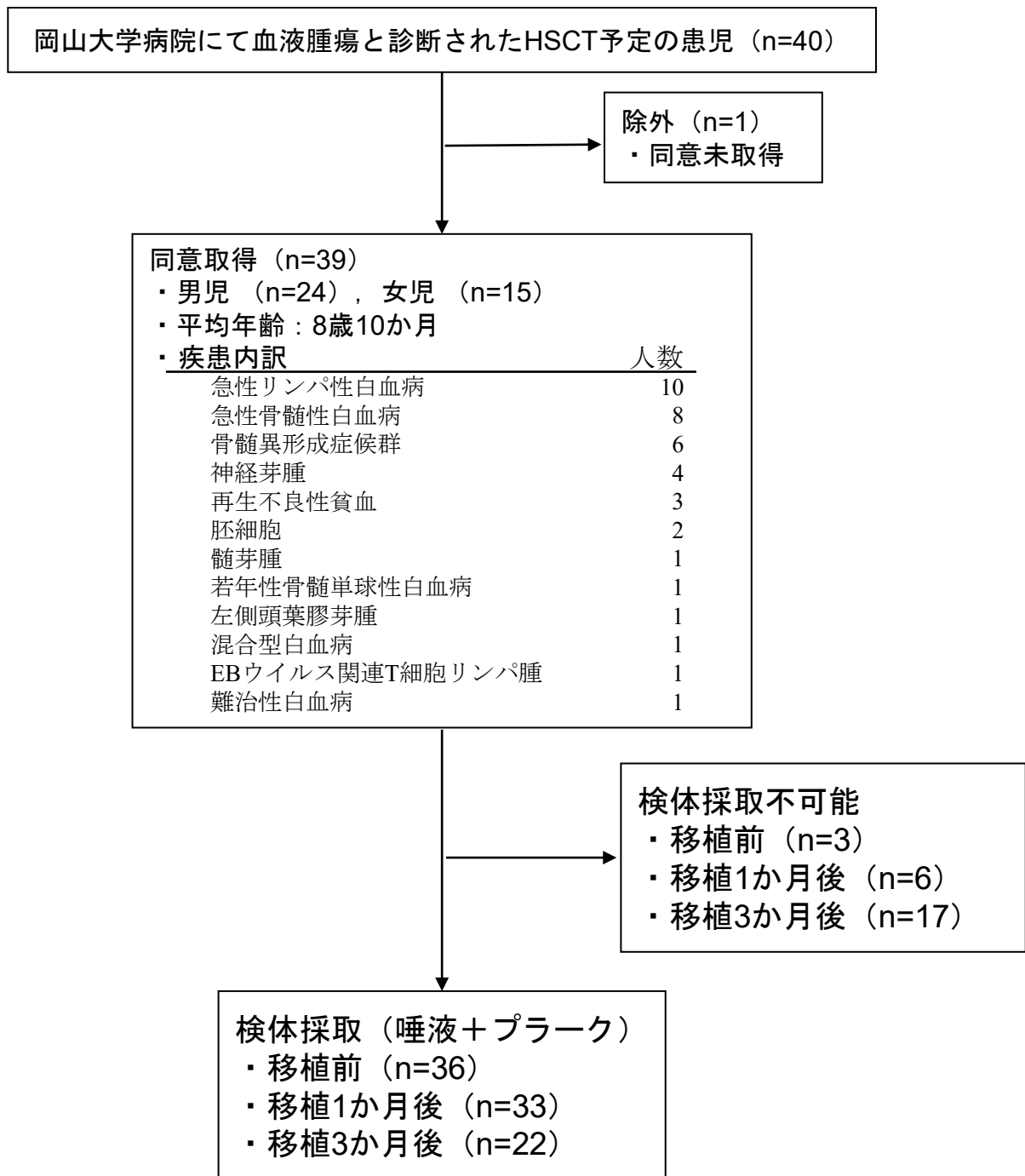


図2. 研究対象者の登録および検体採取の流れ

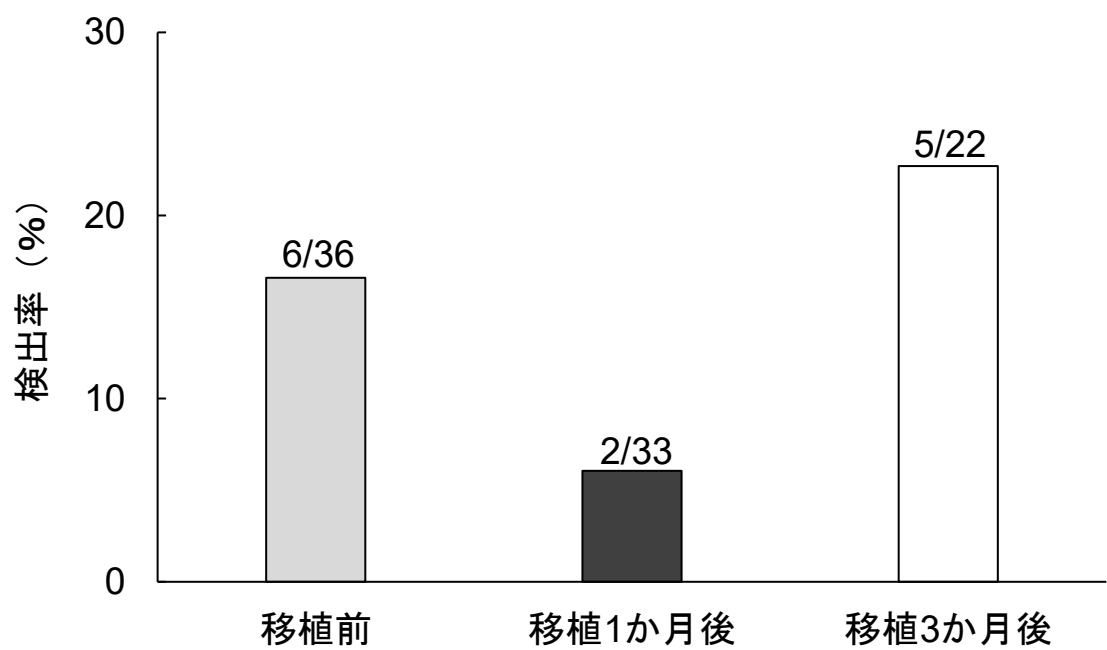


図3. 移植前後の*S. mutans*検出症例率

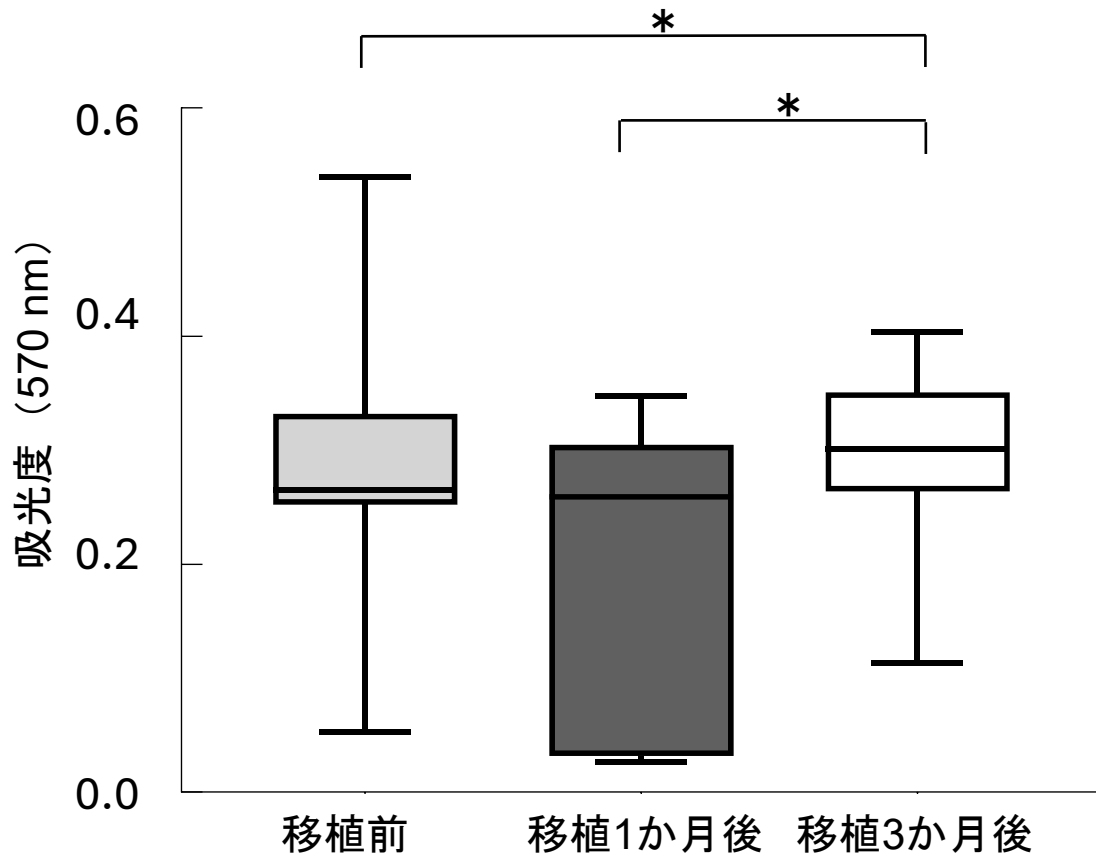


図4. 移植前後における *S. mutans* 分離株のバイオフィルム形成能

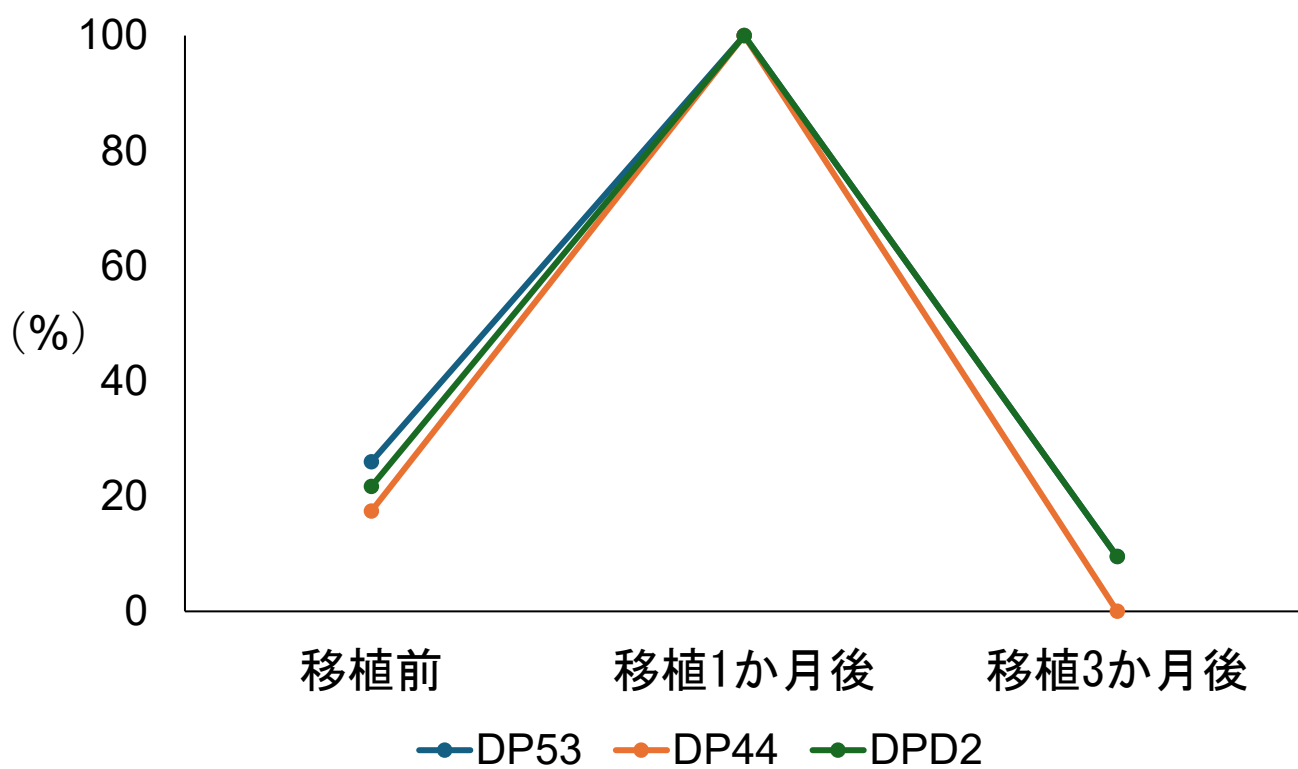


図5. 移植前後において抗菌薬に耐性を示した *S. mutans*分離株の割合

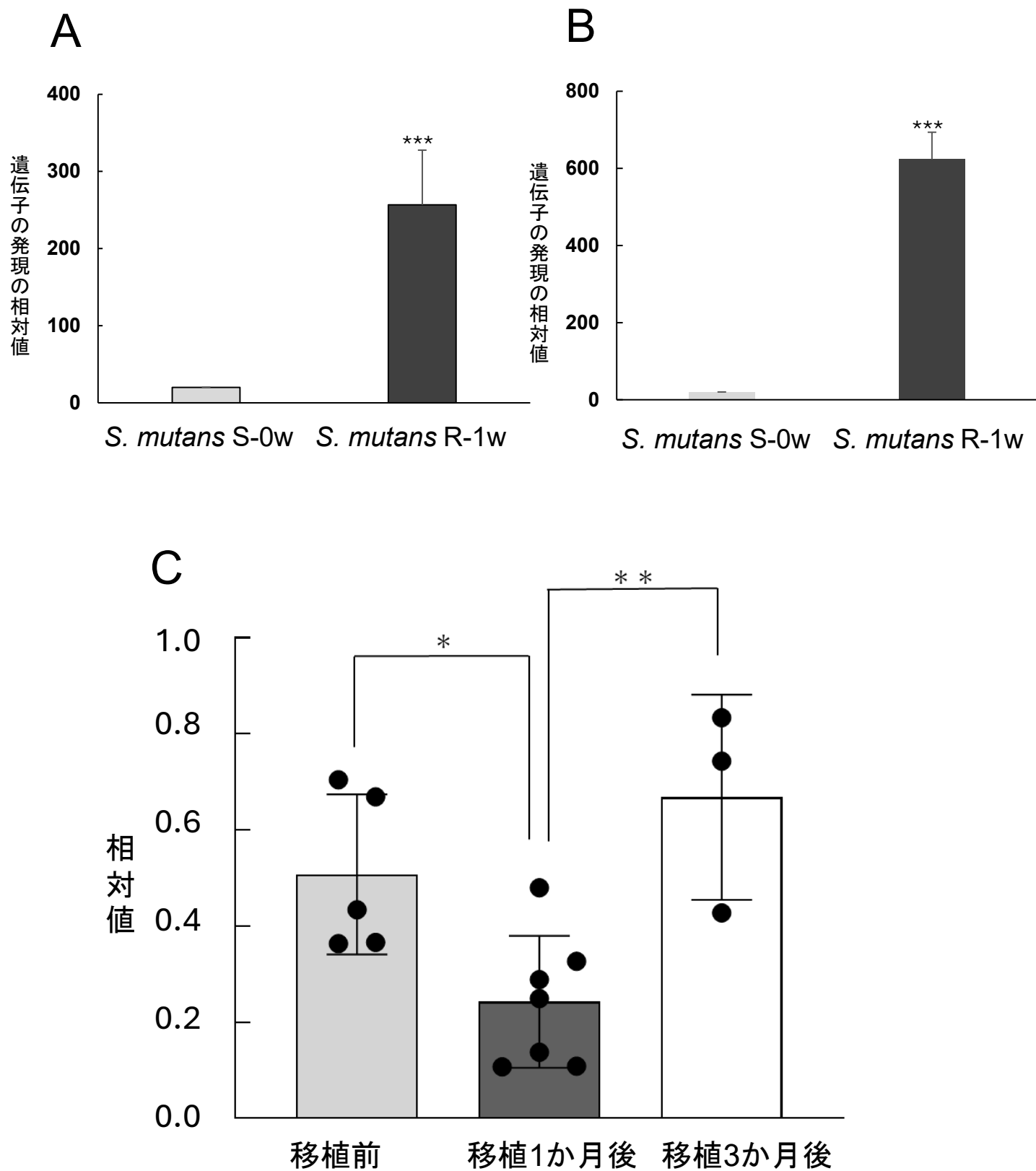


図6. 抗菌薬耐性*S. mutans*分離株における代表的発現分子および膜特性

表 1. *S. mutans*が分離された小児HSCT患者の臨床臨床的特徴

症例	疾患名	年齢	性別	採取時	Sm株数	耐性
1	髄芽腫	13Y8M	女兒	3	4	+
2	胚細胞腫瘍	10Y6M	男児	3	6	—
3	急性骨髄性白血病	9Y4M	女兒	3	4	—
4	骨髄異形成症候群	16Y0M	男児	3	1	+
5	骨髄異形成症候群	17Y0M	女兒	0	4	+
6	急性リンパ性白血病	9Y8M	男児	3	6	+
7	骨髄異形成症候群	12Y4M	女兒	0	1	+
8	再生不良性貧血	2Y0M	女兒	0	3	—
9	混合型白血病	12Y4M	男児	1	4	+
10	急性リンパ性白血病	16Y2M	男児	1	4	+
11	急性骨髄性白血病	14Y0M	男児	0	3	+
12	骨髄異形成症	14Y2M	男児	0	5	+
13	骨髄異形成症	4Y0M	男児	0	7	—

Y：年，M：月

採取時の数字：0＝移植時，1＝移植1か月後，3＝移植3か月後

Sm株数：培養によって検出された*S. mutans*株の数

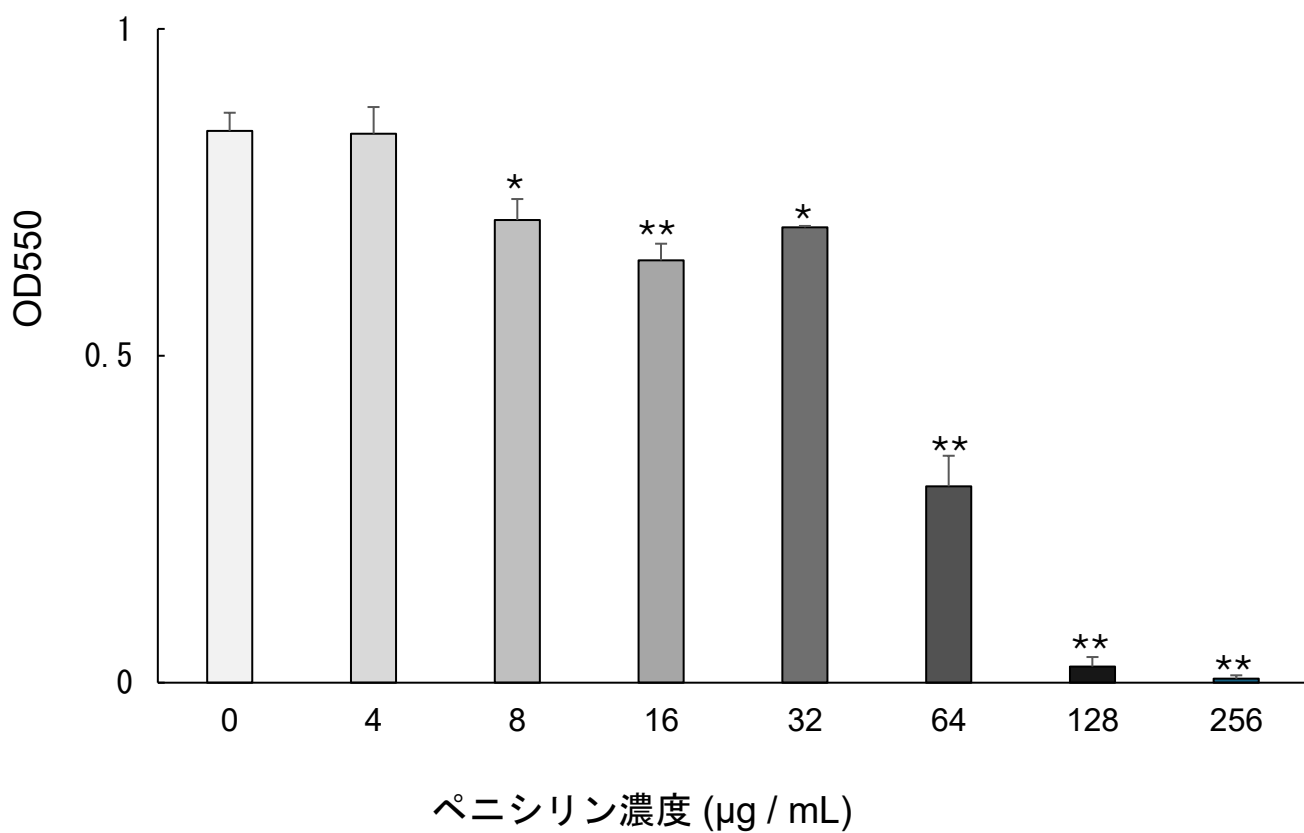
耐性：少なくとも一つの抗菌剤に耐性を示した株の存在

＋：耐性株が検出された症例

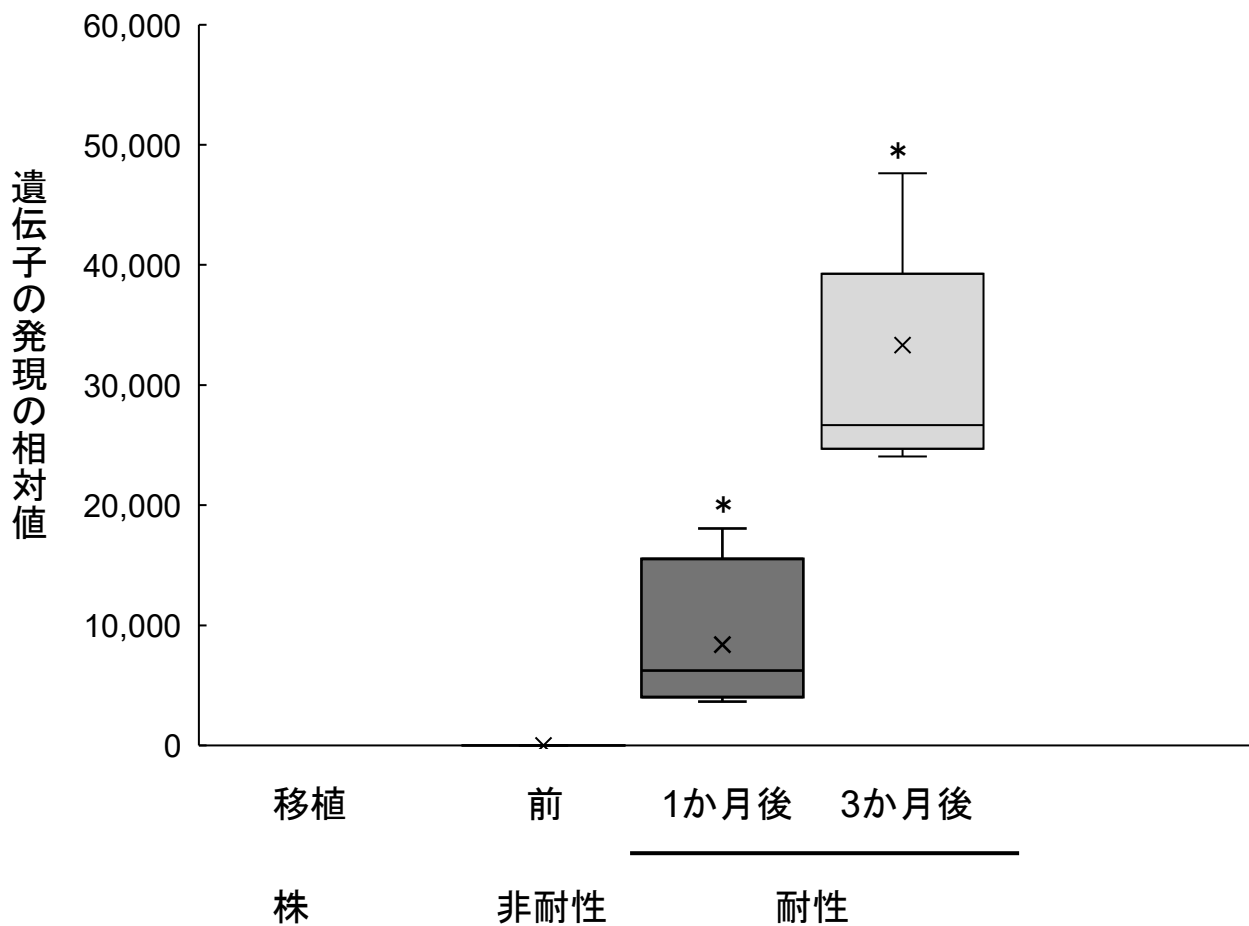
—：耐性株が検出されなかった症例

表2. *S. mutans*分離例における小児HSCT患者の抗菌薬曝露概要

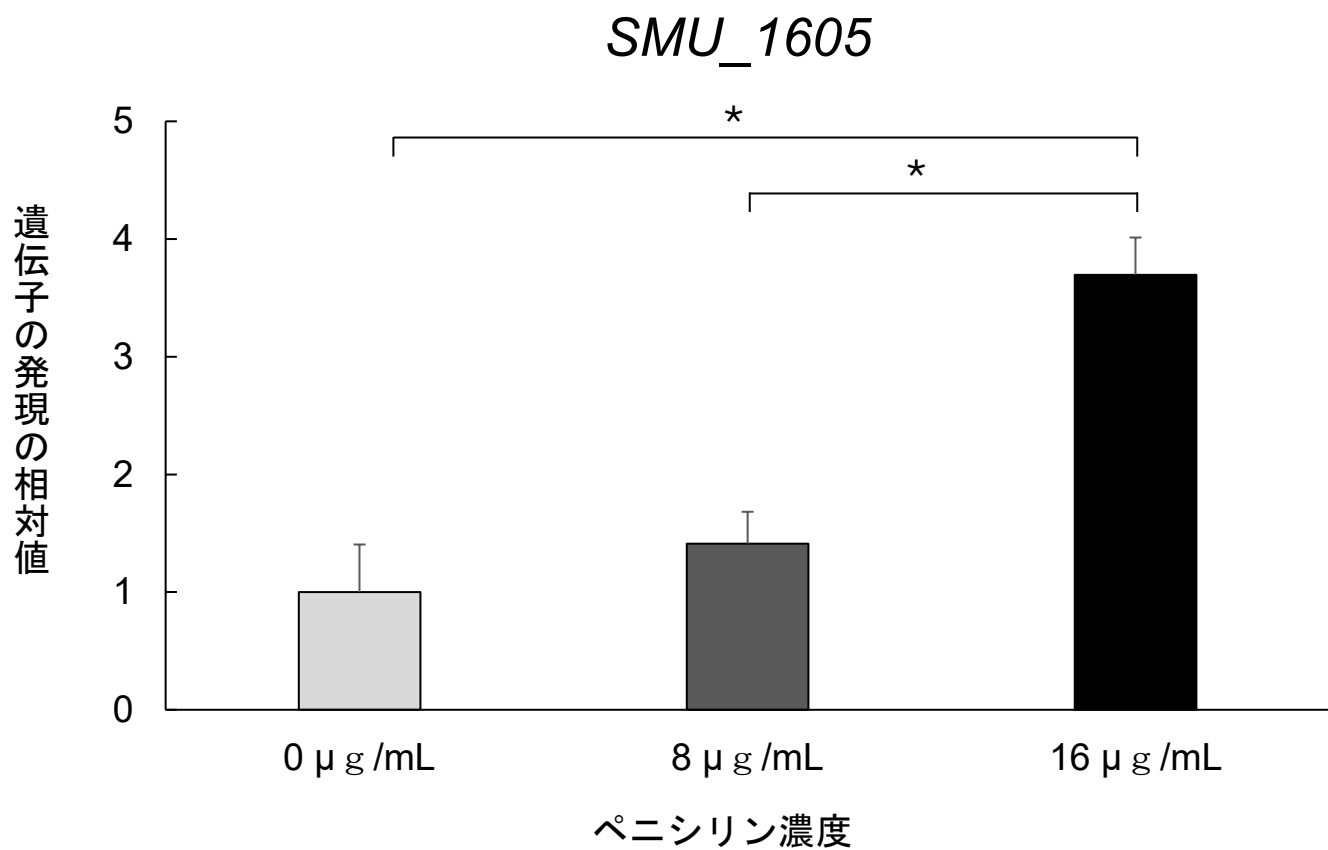
症例	移植前	移植後
1	セフェム系, ポリペプチド系, キノロン系	セフェム系
2	セフェム系, キノロン系	セフェム系
3	セフェム系	グリコペプチド系, カルバペネム系
4	グリコペプチド系, カルバペネム系, キノロン系	グリコペプチド系, カルバペネム系, ポリペプチド系
5	セフェム系, キノロン系	セフェム系
6	ポリペプチド系, セフェム系, キノロン系	ペニシリン系, ポリペプチド系
7	セフェム系	グリコペプチド系, カルバペネム系
8	セフェム系, キノロン系	グリコペプチド系, カルバペネム系, ポリペプチド系
9	ペニシリン系, キノロン系	ペニシリン系, カルバペネム系
10	ペニシリン系, ポリペプチド系, カルバペネム系, キノロン系	カルバペネム系, グリコペプチド系
11	セフェム系, キノロン系	セフェム系, ポリペプチド系, ペニシリン系
12	セフェム系, ポリペプチド系	セフェム系, ポリペプチド系, ペニシリン系
13	ペニシリン系, キノロン系	カルバペネム系



補足図S1. 抗菌薬耐性*S. mutans*分離株に対するペニシリンの亜致死濃度の決定



補足図S2. 追加の臨床分離株における SMU_1605 発現変動の再現性評価



補足図S3. ペニシリン曝露下における抗菌薬耐性*S. mutans* 分離株の*SMU_1605*発現応答

補足表S1. PCRおよびリアルタイムRT-PCR解析に
使用したプライマー配列

名称	塩基配列 (5→3)	用途	由来
MKD-F	GGCACCACAACATTGGGAAGCTCAGTT	PCR	Hoshino ら, 2004(19)
MKD-R	GGAATGCCGATCAGTCAACAGGAT		
16S-F	GTGGGACGCAAGGAAACACACTGTGC	qRT-	Matsumoto-Nakano & Kuramitsu, 2006(24)
16S-R	CGTCGCCTTGGTAAGCTCTTACCTTACC	PCR	
1605-F	GCGGGATTCAAAGTATCGGAGCAGCTATTG	qRT-	本研究
1605-R	GGCAGATTAATTAGGAAAATCCAACGCCAG	PCR	
1913C-F	GCTATTTTTTAAATCTCCCCTGCTTGTTTCAG	qRT-	本研究
1913C-R	GCCGAACCTTTCTTGTGAATTAACCTCTCTG	PCR	

F: Forward

R: Reverse

補足表S2. DP53ドライプレートに含まれる抗菌剤と濃度

抗菌薬の系統	抗菌薬	濃度 (μg/mL)
ペニシリン系	ベンジルペニシリンカリウム (PCG)	0.12, 0.25, 0.5, 1
	アンピシリンナトリウム (ABPC)	0.12, 0.25, 0.5, 1
	ピペラシリンナトリウム (PIPC)	2, 4, 8, 16, 32, 64
β-ラクタム系合剤	スルバクタムナトリウム/アンピシリンナトリウム (S/A)	8/16, 4/8, 2/4, 1/2
	タゾバクタム/ピペラシリンナトリウム (TAZ/PIPC)	4/64, 4/32, 4/8, 4/4, 2/2
	クラバン酸カリウム アモキシシリン (ACV)	8/4, 4/2, 2/1, 1/0.5
	スルバクタムナトリウム/セフォペラゾンナトリウム (S/C)	32/32, 16/16, 8/8, 4/4, 2/2
セファマイシン系	セフメタゾールナトリウム (CMZ)	1, 2, 4, 8, 16, 32
カルバペネム系	イミペネム (IPM)	1, 2, 4, 8
	メロペネム (MEPM)	1, 2, 4, 8
セフェム系	セフトリアキソンナトリウム (CTRX)	1, 2, 4, 8, 16, 32
	セフトジジム (CAZ)	1, 2, 4, 8, 16, 32
	塩酸セフェピム (CFPM)	1, 2, 4, 8, 16, 32
テトラサイクリン系	塩酸ミノサイクリン (MINO)	0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8
リンコマイシン系	塩酸クリンダマイシン (CLDM)	0.12, 0.25, 0.5, 1, 2, 4
その他	メタロニダゾール (MZN)	2, 4, 8, 16
オキサセフェム系	フロモキシセフナトリウム (FMOX)	1, 2, 4, 8, 16, 32
キノロン系	塩酸モキシフロサキシム (MFLX)	0.25, 0.5, 1, 2, 4

補足表S3. DP44ドライプレートに含まれる抗菌薬と濃度

抗菌薬の系統	抗菌薬	濃度 (μg/mL)
ペニシリン系	ベンジルペニシリンカリウム (PCG)	0.06, 0.12, 0.25, 0.5, 1, 2, 4
	アンピシリンナトリウム (ABPC)	0.12, 0.25, 0.5, 1, 2, 4
β-ラクタム系合剤	クラバン酸カリウム アモキシシリン (ACV)	0.25/0.12, 0.5/0.25, 1/0.5, 2/1, 4/2
	スルバクタムナトリウム/ アンピシリンナトリウム (S/A)	0.06/0.12, 0.12/0.25, 0.25/0.5, 0.5/1, 1/2, 2/4
カルバペネム系	イミペネム (IPM)	0.12, 0.25, 0.5, 1, 2, 4
	メロペネム (MEPM)	0.06, 0.12, 0.25, 0.5, 1, 2, 4
セフェム系	セファゾリンナトリウム (CEZ)	0.25, 0.5, 1, 2
	セフトリアキソンナトリウム (CTRX)	0.25, 0.5, 1, 2
	塩酸セフェピム (CFPM)	0.25, 0.5, 1, 2
	セフォタキシムナトリウム (CTX)	0.06, 0.12, 0.25, 0.5, 1, 2
	セフニジル (CFDN)	0.25, 0.5, 1
マクロライド系	アジスロマイシン二水和物 (AZM)	0.12, 0.25, 0.5, 1, 2, 4
	エリスロマイシン (EM)	0.25, 0.5, 1, 2
	クラリスロマイシン (CAM)	0.12, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16
リンコマイシン系	塩酸クリンダマイシン (CLDM)	0.25, 0.5, 1, 2
テトラサイクリン系	塩酸ミノサイクリン (MINO)	1, 2, 4
キノロン系	レボフロキサシン (LVFX)	1, 2, 4
	塩酸モキシフロキサシン (MFLX)	0.25, 0.5, 1
その他	スルファメトキサゾールトリメトプリム (ST)	9.5/0.5, 19/1, 38/2
グリコペプチド系	塩酸バンコマイシン (VCM)	0.25, 0.5, 1, 2

補足表S4. DPD2ドライプレートに含まれる抗菌薬と濃度

抗菌薬の系統	抗菌薬	濃度 (μg/mL)
ペニシリン系	ベンジルペニシリンカリウム (PCG)	0.06, 0.12, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16
	オキサシリンナトリウム (MPIPC)	0.25, 2, 4
	アンピシリン	0.25, 0.5, 1, 2, 8
	アモキシシリン (AMPC)	1, 2, 4, 8
β-ラクタム系合剤	スルバクタムナトリウム/ アンピシリンナトリウム (S/A)	0.25/0.5, 0.5/1, 1/2, 2/4, 4/8, 8/16
セフェム系	セフジトレンナトリウム (CDTR)	0.5, 1, 2
マクロライド系	クラリスロマイシン (CAM)	0.25, 0.5, 2, 4, 8
カルバペネム系	イミペネム (IPM)	0.12, 0.5, 1, 2, 4, 8
	メロペネム (MEPM)	0.03, 0.25, 1, 2, 4, 8
テトラサイクリン系	塩酸ミノサイクリン (MINO)	2, 4, 8
リンコマイシン系	塩酸クリンダマイシン (CLDM)	0.25, 0.5, 2
アミノグリコシド系	硫酸アルベカシン (ABK)	0.5, 1, 2, 4, 8, 16
	硫酸ゲンタマイシン (GM)	4, 8, 500
グリコペプチド系	塩酸バンコマイシン (VCM)	1, 2, 4, 8, 16, 32
	テイコプラニン (TEIC)	1, 2, 4, 8, 16, 32
その他	ホスホマイシンナトリウム (FOM)	4, 8, 16
キノロン系	レボフロキサシン (LVFX)	0.5, 1, 2, 4, 8

補足表S5. *S. mutans* S-0wと比較し, *S. mutans* R-1wにおいて
発現が増加した抗菌薬耐性に 関連すると推定される
遺伝子

遺伝子名	名称	機能	発現増加量（倍）
SMU_1913c	Immunity protein	物質の輸送	+284.54
SMU_1605	MDR（multidrug-resistant） permease	物質の輸送	+47.06
SMU_1881c	ABC transporter ATP-binding protein	ABC膜輸送体、 DNAの取り込み	+13.44
SMU_1899	ABC transporter ATP-binding protein/permease	ABC膜輸送体、 DNAの取り込み	+6.14
SMU_431	ABC transporter ATP-binding protein	ABC膜輸送体、 DNAの取り込み	+4.12
SMU_432	ABC transporter	ABC膜輸送体、 DNAの取り込み	+2.05

補足表S6. *S. mutans* S-0wと比較し, *S. mutans* R-1wにおいて
発現が減少した抗菌薬耐性に 関連すると推定される
遺伝子

遺伝子名	名称	機能	発現抑制量（倍）
<i>comC</i>	Competence stimulating peptide	受容能刺激ペプチド	-4.89
<i>comF</i>	Late competence protein	DNAの取り込み	-3.18
<i>SMU_499</i>	Late competence protein	DNAの取り込み	-2.84
<i>adhA</i>	Acetoin dehydrogenase TPP-dependent	アセトイン脱水素酵素 （TPP依存性）	-2.81
<i>sod</i>	Manganese-type superoxide dismutase, Fe/Mn-SOD	酸化ストレス耐性 タンパク	-2.65